

09/913352

PCT/CN 00/00010

REC'D 09 FEB 2000	
WIPO	PCT

证 明

CN 00/10  
4

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日: 99 03 12

申 请 号: 99 1 02823.6

申 请 类 别: 发 明

发 明 创 造 名 称: 一种治疗糖尿病的药物组合物

发 明 人 或 设 计 人: 叶文才 戴 岳 丛晓东

朱兴祥 赵守训

申 请 人: 山东绿叶制药股份有限公司



**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

中 华 人 民 共 和 国

国家知识产权局局长

姜颖

2000 年 01 月 24 日

# 权 利 要 求 书

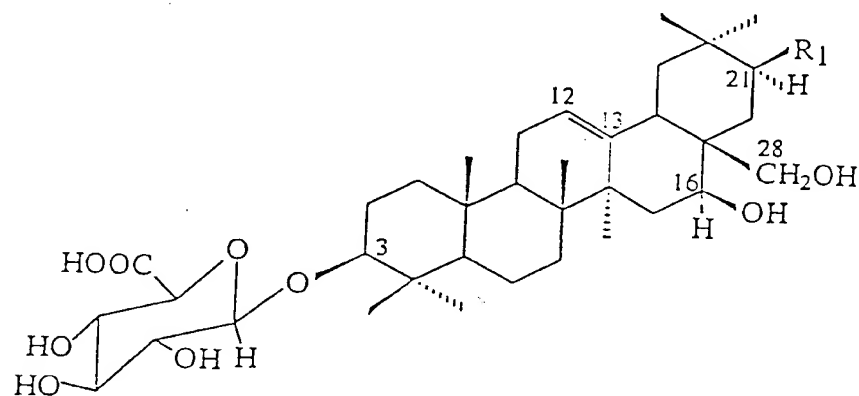
1. 一种治疗糖尿病的药物组合物，其特征在于它包括 6 种皂甙作活性成分和/或药学上可接受的附加剂，其中所含的这 6 种皂甙及其含量分别为

GA-1 12~21 重量份、GA-2 8~15 重量份、

GA-3 24~38 重量份、GA-4 21~34 重量份、

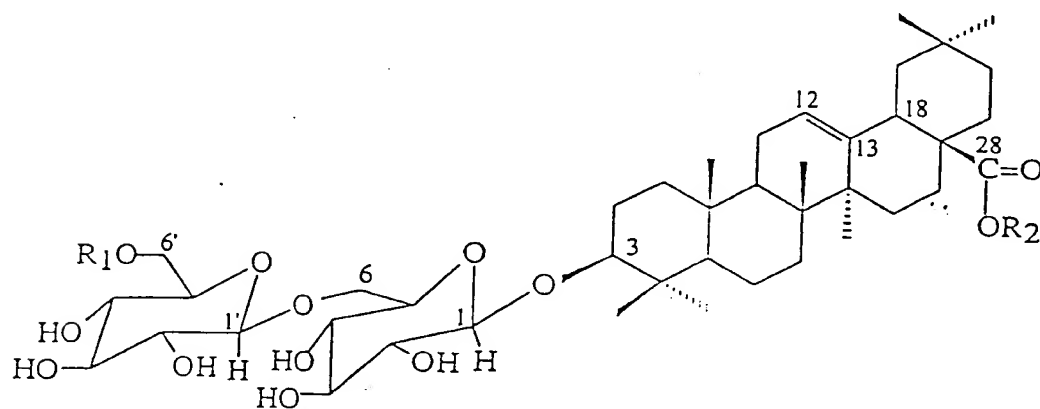
GA-5 27~46 重量份、GA-6 32~54 重量份；

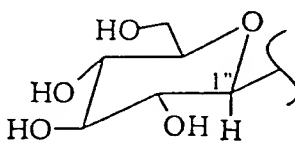
其中所述的 GA-1 和 GA-2 为具有下列通式的两种皂甙：

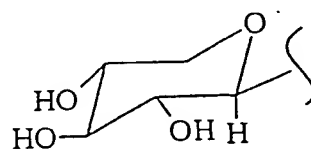


当  $R_1 = H$  时，为 GA-1；当  $R_1 = -O-C(=O)-C_6H_4-$  时，为 GA-2；

其中所述的 GA-3 至 GA-6 为具有下列通式的四种皂甙：

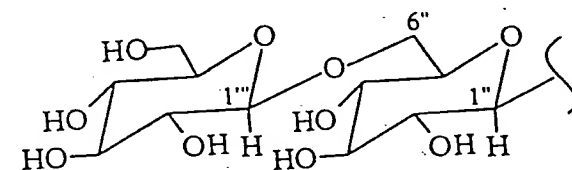


当  $R_1=H$  并且  $R_2=$   时, 为 GA-3

当  $R_1=$   并且  $R_2=H$  时, 为 GA-4;

当  $R_1=$   并且  $R_2=$   时,

为 GA-5;

当  $R_1=H$  并且  $R_2=$   时, 为 GA-6。

2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其中它所含的 6 种皂甙的含量分别为

GA-1 16 重量份、GA-2 12 重量份、GA-3 31 重量份、

GA-4 27 重量份、GA-5 36 重量份、GA-6 43 重量份。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的药物组合物, 其中所含的附加剂为稀释剂、湿润剂和/或润滑剂。

4. 根据权利要求 3 所述的药物组合物, 它所含的稀释剂为乳糖、淀粉、糊精、微晶纤维素或微粉硅胶。

5. 根据权利要求 4 所述的药物组合物, 它所含的稀释剂为微粉硅胶。

6. 根据权利要求 3 所述的药物组合物, 它所含的润滑剂为滑石粉或硬脂酸镁。

7. 根据权利要求 6 所述的药物组合物, 它所含的润滑剂为硬脂酸镁。

8. 根据权利要求 3 所述的药物组合物, 它所含的湿润剂为水或乙醇。

9. 根据权利要求 8 所述的药物组合物, 它所含的湿润剂为 50-85% 的乙醇。

10. 根据权利要求 9 所述的药物组合物, 它所含的湿润剂为 80% 的乙醇。

11. 根据权利要求 1-10 中任一所述的药物组合物, 它的剂型为口服剂型。

12. 根据权利要求 11 所述的药物组合物, 它的剂型为胶囊。

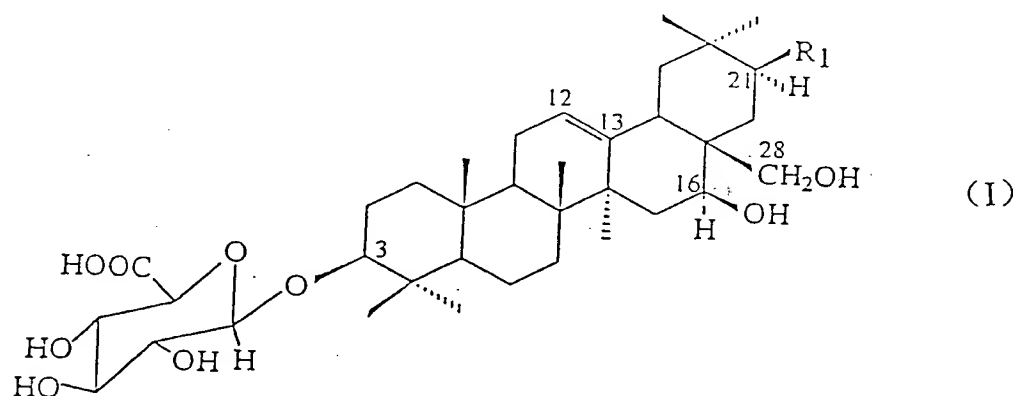
# 一种治疗糖尿病的药物组合物

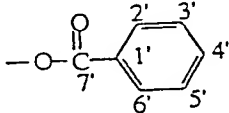
本发明涉及一种治疗糖尿病的药物组合物，具体来说，该药物组合物含有 6 种皂甙作活性成分。

糖尿病一直是威胁人类的一大疾病，长期以来，世界上的医学家一直对治疗该病束手无策，昂贵的胰岛素注射只能暂缓该病的进程，但对大多数人来说难以承受，由于一直没有效果显著的药物，所以一旦患有糖尿病，几乎就等于患上了不治之症。人们渴望能够找到一种治疗糖尿病效果显著的药物。本发明人经过长期的研究，从植物筛选中提取发现了六种新皂甙化合物，将它们组合用于治疗糖尿病具有优异的功效，从而完成了本发明。

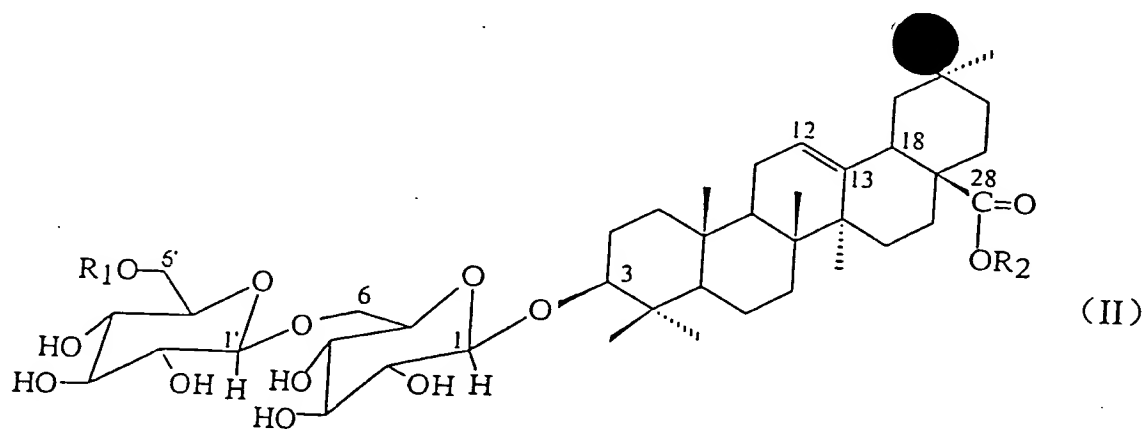
本发明的目的就是提供一种治疗糖尿病的药物组合物。

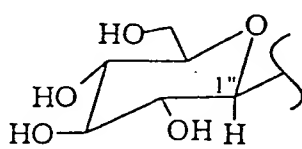
本发明的药物组合物包括 6 种皂甙作活性成分和/或药学上可接受的附加剂。其中这 6 种皂甙分别用 GA-1、GA-2、GA-3、GA-4、GA-5 和 GA-6 来表示，其中 GA-1 和 GA-2 为具有下列通式 (I) 的两种皂甙：

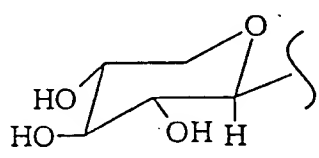


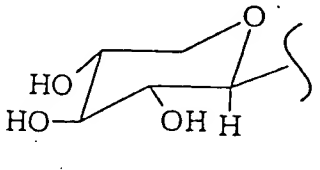
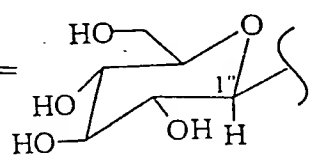
当  $R_1=H$  时，为 GA-1；当  $R_1=$   时，为 GA-2；

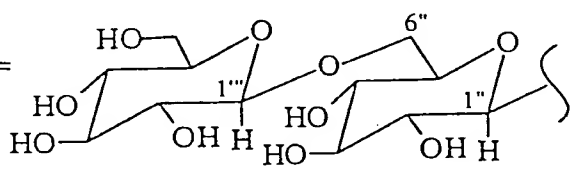
其中所述的 GA-3 至 GA-6 为具有下列通式 (II) 的四种皂甙：



当  $R_1=H$  并且  $R_2=$   时, 为 GA-3;

当  $R_1=$   并且  $R_2=H$  时, 为 GA-4;

当  $R_1=$   并且  $R_2=$   时, 为 GA-5;

当  $R_1=H$  并且  $R_2=$   时, 为 GA-6.

在本发明药物组合物中这六种皂甙的含量分别为  
 GA-1 12~21 重量份、GA-2 8~15 重量份、  
 GA-3 24~38 重量份、GA-4 21~34 重量份、  
 GA-5 27~46 重量份、GA-6 32~54 重量份;  
 其中它们的优选含量为

GA-1 16 重量份、GA-2 12 重量份、GA-3 31 重量份、  
 GA-4 27 重量份、GA-5 36 重量份、GA-6 43 重量份。

本发明药物组合物中可以任选含有药学上可接受的各种附加剂, 这些附加剂包括填充剂、粘合剂、湿润剂、崩解剂、表面活性剂、润滑剂、稀释剂等。其中稀释剂包括乳糖、淀粉、糊精、微晶纤维素、微粉硅胶等, 优选微粉硅胶。湿润剂包括水和乙醇等, 优选 50-85% 的乙醇, 更优选 80% 的乙醇。润滑剂包括滑石粉、硬脂酸镁等, 优选硬脂酸镁。

根据本发明, 使用本领域常规制剂技术可以把本发明药物组合物

或药学上的各种制剂，优选口服给药剂型，其中的典型剂型为口服液、片剂、粉末剂、胶囊剂等，胶囊剂最佳。制备胶囊的工艺为药剂学上的各种常规方法，优选将本发明组合物先制成颗粒再装入胶囊。颗粒的制法可以选用湿法制粒或干法制粒。

经本发明人试验证实，本发明药物组合物具有抑制肠道对葡萄糖吸收及恢复损伤的胰岛素 $\beta$ 细胞分泌胰岛素的作用，能降低糖尿病患者的血糖和血脂水平，可用于治疗和/或预防 II 期糖尿病。该组合物的有效剂量为 100~450mg/kg，优选剂量 100—400mg/kg，最佳剂量为 200mg/kg，每日口服 3 次。

以下结合实施例和试验例来进一步说明本发明。

#### 实施例 1

选用下列用量的活性成分：

GA-1 16mg、GA-2 12mg、GA-3 31mg、

GA-4 27mg、GA-5 36mg、GA-6 43mg；

将上述组份与 30mg 微粉硅胶混合均匀，用适量 70% 的乙醇作湿润剂将上述混合均匀的粉末制成软材，再按常规方法制成颗粒，加入适量硬脂酸镁，混合，装入明胶硬胶囊而成。

#### 实施例 2

选用下列原料：

GA-1 20mg、GA-2 12mg、GA-3 38mg、

GA-4 30mg、GA-5 46mg、GA-6 54mg、

微粉硅胶 135mg、硬脂酸镁适量。

将上述组份 GA 1—6 混合均匀，再与微粉硅胶混合，过 100 目筛，加入硬脂酸镁，混合，干法制成颗粒，装入胶囊。

#### 实施例 3

按实施例 1 的步骤制备，不同之处在于选用下列原料：

GA-1 10mg、GA-2 5.5mg、GA-3 17.5mg、

GA-4 17mg、GA-5 23mg、GA-6 27mg、

微粉硅胶 200mg、硬脂酸镁适量、80% 的乙醇适量。

#### 实施例 4

按实施例 1 的步骤制备，不同之处在于选用下列原料：

GA-1 36mg、GA-2 24mg、GA-3 90mg、

GA-4 90mg、GA-5 105mg、GA-6 105mg、

微粉硅胶 50mg、硬脂酸镁适量、60% 的乙醇适量。

### 试验例1 本发明药物组合物的毒理试验

取小鼠 50 只，雌雄各半，按体重随机分组，每组 10 只，给小鼠口服和腹腔注射含有上述 6 种皂甙的本发明组合物，给药后连续饲养，观察 7 天，记录各组给药后出现的中毒症状和死亡情况，用 Bliss 法计算 LD<sub>50</sub> 值，分别为 5120mg/kg 和 112.5mg/kg。

### 试验例2 本发明药物组合物对正常小鼠血糖的影响

雄性昆明种小鼠，随机分组，实验组口服给予本发明药物组合物 50, 100, 200mg/kg，阳性对照组分别口服给予甲苯磺丁脲 100mg/kg，空白对照组给予等容量蒸馏水，给药体积为 20ml/kg，连续 14 天，分别于给药首日及药后第 3, 7, 14 天，预禁食 5 小时后给药，药后 3 小时由眼眶采血约 100 $\mu$ l，分离血清，按试剂盒法测定小鼠血清葡萄糖浓度。

结果，本发明药物组合物 50, 100, 200mg/kg，连续口服给药 14 天，对正常小鼠血糖无明显影响，而甲苯磺丁脲自给药后第 3 天始，即显示显著的降糖作用，见表 1。

表 1：本发明药物组合物对正常小鼠血清葡萄糖含量的影响  
( $\bar{X} \pm SD$ , n=10)

组别	剂量 mg/kg	血糖浓度 (mmol/L)			
		1	3	7	14 (天)
对照组		5.21 $\pm$ 1.10	7.10 $\pm$ 1.30	8.56 $\pm$ 0.74	7.52 $\pm$ 1.29
本发明药物组合物	50	5.84 $\pm$ 0.94	7.56 $\pm$ 0.92	8.51 $\pm$ 1.06	8.27 $\pm$ 0.66
	100	6.48 $\pm$ 1.28	7.73 $\pm$ 2.26	8.71 $\pm$ 0.97	7.45 $\pm$ 1.59
	200	6.41 $\pm$ 1.04	6.28 $\pm$ 1.19	8.46 $\pm$ 0.88	7.86 $\pm$ 1.56
甲磺丁脲	100	6.48 $\pm$ 1.18	5.22 $\pm$ 0.80**	6.62 $\pm$ 0.96**	5.75 $\pm$ 1.02**

\*\*p<0.05，与对照组比较。

### 试验例3 本发明药物组合物对葡萄糖致大、小鼠血糖升高的影响

(1) 对小鼠血糖升高的影响：雄性昆明种小鼠，随机分为实验组，分别口服给予本发明药物组合物 50, 100, 200mg/kg，阳性对照组分别口服给予优降糖 50mg/kg，空白对照组及正常对照组口服给予等量蒸馏水，给药体积为 20ml/kg，连续 7 天末次给药前禁食 10 小时，除正常对照组外，各组口服给予葡萄糖溶液 2.5g/kg (10ml/kg)。分别于给葡萄糖前及葡萄糖后 30 分钟，由眼眶采血 100 $\mu$ l，按葡萄糖氧化酶法，测定血清中葡萄糖含量。

结果，小鼠口服葡萄糖 30 分钟，血糖明显上升，本发明药物组

100, 200mg/kg 及优降糖 50mg/kg 均显著抑制小鼠血糖升高。本发明药物组合物 200mg/kg 的降糖作用与优降糖 50mg/kg 相近, 见表 2。

表 2: 本发明药物组合物对葡萄糖致小鼠血糖升高的影响

组别	剂量 (mg/kg)	血糖值 (mmol/l)	
		0	30 (分钟)
正常组		6.20±1.01	6.64±1.04
对照组		6.55±1.16	13.94±3.22 <sup>△△</sup>
本发明药物组合物	50	6.79±1.16	12.01±1.88
	100	6.09±1.34	9.59±2.25 <sup>**</sup>
	200	6.42±0.99	9.16±1.08 <sup>**</sup>
优降糖	50	4.48±0.83 <sup>**</sup>	8.18±1.72 <sup>**</sup>

<sup>△△</sup>p<0.01, 与正常组比较; <sup>\*\*</sup>p<0.01, 与对照组比较。

(2) 对大鼠血糖升高的影响: 雄性 SD 大鼠, 体重 130-170g, 禁食 24 小时后按体重分为实验组, 一次口服给予本发明药物组合物 50, 100, 200mg/kg, 阳性对照组分别口服给予优降糖 100mg/kg, 正常对照组及空白对照组口服给予等容量蒸馏水, 给药体积为 10ml/kg, 30 分钟后除正常组外, 各组大鼠口服给予葡萄糖溶液 1g/kg (5ml/kg), 并分别于其后 30, 60, 120 分钟, 由大鼠眼眶采血 100μl, 制备血清, 测定血糖含量。

结果, 大鼠口服葡萄糖后 120 分钟内, 血糖值明显高于正常对照组, 本发明药物组合物 100mg/kg 在口服葡萄糖后 30 分钟, 本发明药物组合物 200mg/kg 在口服葡萄糖后 30-120 分钟, 优降糖 100mg/kg 在 30, 60 分钟均使大鼠升高的血糖值显著降低, 本发明药物组合物 200mg/kg 的降糖作用与优降糖 100mg/kg 相近, 但持续时间长于后者, 见表 3。

表 3: 本发明药物组合物对口服葡萄糖致大鼠血糖升高的影响 (X±SD, n=10)

组别	剂量 (mg/kg)	血糖值 (mmol/L)		
		30	60	120 (分钟)
正常组		4.42±0.67	4.62±0.66	4.20±0.63
对照组		8.36±1.13 <sup>△△</sup>	7.40±0.81 <sup>△△</sup>	5.78±1.14 <sup>△△</sup>
本发明药物组合物	50	7.72±1.96	7.63±1.74	6.38±1.59
	100	6.32±1.34 <sup>**</sup>	6.69±1.81	5.35±1.50
	200	5.62±0.90 <sup>**</sup>	5.25±0.86 <sup>**</sup>	4.78±0.89 <sup>*</sup>



优降糖	100	5.12±1.02**	5.70±1.36**	6.03±1.43
-----	-----	-------------	-------------	-----------

<sup>△△</sup>p<0.01, 与正常组比较; \*p<0.05, \*\*p<0.01, 与对照组比较。

#### 试验例 4 本发明药物组合物对蔗糖致大鼠血糖升高的影响

雄性 SD 大鼠, 禁食 24 小时后, 随机分为实验组, 一次口服给予本发明药物组合物 50, 100, 200mg/kg, 阳性对照组分别给予降糖灵 100mg/kg, 正常组、对照组及空白对照组口服给予等容量蒸馏水, 给药体积为 10ml/kg, 30 分钟后, 除正常组外, 各组口服给予蔗糖溶液 1g/kg (5ml/kg), 并分别于其后 30, 60, 120 分钟, 由大鼠眼眶采血 100μl, 测定血清葡萄糖含量。

结果, 大鼠口服蔗糖后 30, 60 分钟内, 血糖值明显上升, 本发明药物组合物 100mg/kg 在 30 分钟, 本发明药物组合物 200mg/kg 和降糖灵 100mg/kg 在 30, 60 分钟均使大鼠升高的血糖值显著下降, 且两者作用强度相近, 见表 4。

表 4: 本发明药物组合物对蔗糖致大鼠血糖升高的影响  
( $\bar{X} \pm SD$ , n=10)

组别	剂量 mg/kg	血糖值 (mmol/L)		
		30	60	120 (分钟)
正常组		3.56±0.64	4.12±0.72	3.76±0.69
对照组		6.58±0.87 <sup>△△</sup>	5.93±1.27 <sup>△△</sup>	4.54±1.37
本发明药物组合物	50	6.03±0.86	6.42±0.78	4.26±1.03
	100	5.12±1.29*	5.77±1.09	4.53±0.94
	200	4.43±0.72**	4.73±0.83*	4.07±0.70
降糖灵	100	4.24±0.87**	4.74±0.90*	4.79±1.03

<sup>△△</sup>p<0.01, 与正常组比较; \*p<0.05, \*\*p<0.01, 与对照组比较。

#### 试验例 5 本发明药物组合物对四氧嘧啶致小鼠血糖升高的影响

雄性昆明种小鼠, 禁食 24 小时后, 除正常组外, 尾静脉注射四氧嘧啶生理盐水溶液 90mg/kg (10ml/kg), 72 小时后, 小鼠预禁食 5 小时, 由眼眶采血约 100μl, 测定血清中的葡萄糖含量。挑选血糖值 11-26mmol/L 间小鼠, 并按血糖值随机分组, 实验组给予本发明药物组合物 50, 100, 200mg/kg, 阳性对照组分别口服给予降糖灵 100mg/kg, 空白对照组口服给予等容量的蒸馏水, 给药体积为 20ml/kg, 分别在药后第 3, 第 5 天, 小鼠禁食 5 小时后给药, 测定给药后 3 小时的血糖值。此外, 测定给药后第 3 至第 5 日间, 每日每只小鼠的平均饮水量。

结果，本发明药物组合物 100, 200mg/kg, 降糖灵 100mg/kg 在给药后第 3, 第 5 天均显著抑制小鼠血糖升高。本发明药物组合物 200 mg/kg 的降糖作用与降糖灵 100mg/kg 相近，本发明药物组合物 200mg /kg, 降糖灵 100mg/kg 使糖尿病模型小鼠增加的日饮水量明显减少。见表 5。

表 5: 本发明药物组合物对四氧嘧啶糖尿病小鼠的影响  
( $\bar{X} \pm \text{SD}$ ,  $n=10-14$ )

组别	剂量 mg/kg	药前血糖值 mmol/L	药后血糖值 mmol/L		饮水量 ml/只/日
			3	5 (天)	
正常组		5.24 $\pm$ 1.08	6.61 $\pm$ 1.02	7.36 $\pm$ 1.27	4.5 $\pm$ 0.2
对照组		20.00 $\pm$ 3.89	18.43 $\pm$ 4.24 $^{\Delta\Delta}$	19.35 $\pm$ 4.96 $^{\Delta\Delta}$	14.3 $\pm$ 0.8 $^{\Delta\Delta}$
本发明药物组合物	50	19.56 $\pm$ 4.08	15.04 $\pm$ 4.59	15.89 $\pm$ 6.30	14.2 $\pm$ 1.4
	100	20.15 $\pm$ 3.92	11.94 $\pm$ 3.78**	11.71 $\pm$ 4.18**	12.8 $\pm$ 1.4
	200	19.06 $\pm$ 4.52	9.07 $\pm$ 2.93**	7.73 $\pm$ 3.86**	11.8 $\pm$ 0.9*
降糖灵	100	19.34 $\pm$ 4.59	8.31 $\pm$ 3.02**	9.34 $\pm$ 4.44**	11.1 $\pm$ 2.0

$^{\Delta\Delta}p<0.01$ , 与正常组比较; \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ , 与对照组比较。

试验例 6 本发明药物组合物对四氧嘧啶糖尿病大鼠血糖的影响  
雌性 SD 大鼠，体重 160-200g，禁食 24 小时后，除正常组外，尾静脉注射四氧嘧啶生理盐水溶液 40mg/kg (5ml/kg)，72 小时后，测空腹血糖值。挑选血糖值 12-29mmol/L 间大鼠，并按血糖值随机分组，次日始实验组口服给予本发明药物组合物 50, 100, 200mg/kg，阳性对照组分别口服给予降糖灵 50mg/kg，空白对照组口服给予蒸馏水，给药体积为 10ml/kg，连续 15 天，分别于给药后第 5, 10, 15 天，给药前禁食 5 小时，测定给药 3 小时后的大鼠血清葡萄糖含量。测定给药后每日每只大鼠的平均饮水量、进食量，并于末次给药后次日，将大鼠禁食 5 小时，眼眶采血，分离血清，按试剂盒所示放射免疫法测定血清胰岛素含量。

(1) 对血糖的影响：在给药 15 天内，造模组血糖明显高于正常组，本发明药物组合物 200mg/kg，降糖灵 50mg/kg 在给药后第 10, 第 15 天均显著抑制大鼠血糖升高；在第 15 天，本发明药物组合物 200mg/kg 的降糖作用与降糖灵相近，本发明药物组合物 100mg/kg 亦呈现显著的降血糖作用，见表 6。

(2) 对大鼠体重、饮水量、进食量及血清胰岛素含量的影响：  
本发明药物组合物 200mg/kg 组大鼠的体重增长明显高于模型对

组，降糖灵对体重增长仅呈增强趋势；本发明药物组合物 50, 100, 200mg/kg 及降糖灵 50mg/kg 均使糖尿病大鼠饮水量明显下降，进食量显著减少；四氧嘧啶造模大鼠血清胰岛素含量显著下降，本发明药物组合物 200mg/kg 使血清胰岛素水平明显回升，而本发明药物组合物 50, 100mg/kg 及降糖灵仅呈增强趋势，见表 7。

表 6: 本发明药物组合物对四氧嘧啶糖尿病大鼠血糖的影响  
( $\bar{X} \pm SD$ ,  $n=10-14$ )

组别	剂量 mg/kg	药前血糖值 mmol/L	药后血糖值 mmol/L		
			5	10	15 (天)
正常组		6.44 $\pm$ 0.53	5.93 $\pm$ 0.53	6.59 $\pm$ 0.50	6.09 $\pm$ 0.51
对照组		24.78 $\pm$ 3.89 $^{\Delta\Delta}$	23.15 $\pm$ 4.48 $^{\Delta\Delta}$	27.79 $\pm$ 3.55 $^{\Delta\Delta}$	27.96 $\pm$ 3.72 $^{\Delta\Delta}$
本发明药物组合物	50	24.52 $\pm$ 4.48	24.01 $\pm$ 4.15	26.06 $\pm$ 4.14	24.96 $\pm$ 4.73
	100	25.00 $\pm$ 3.72	21.20 $\pm$ 5.39	24.48 $\pm$ 6.21	18.72 $\pm$ 5.98*
	200	24.82 $\pm$ 4.39	20.00 $\pm$ 5.97	18.87 $\pm$ 6.00**	15.13 $\pm$ 6.39**
降糖灵	100	24.08 $\pm$ 4.63	19.45 $\pm$ 5.87	20.50 $\pm$ 6.42**	13.54 $\pm$ 6.08*

$^{\Delta\Delta}p<0.01$ , 与正常组比较; \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ , 与对照组比较。

表 7 本发明药物组合物对四氧嘧啶糖尿病大鼠血清胰岛素、体重、进食量和饮水量的影响 ( $\bar{X} \pm SD$ ,  $n=10-14$ )

组别	剂量 mg/kg	胰岛素 mmol/L	体重增长 g	进食量 g/只/天	饮水量 ml/只/天
正常组		24.2 $\pm$ 6.6	45.4 $\pm$ 5.8	18.5 $\pm$ 1.3	30.3 $\pm$ 2.9
对照组		11.8 $\pm$ 3.0 $^{\Delta\Delta}$	16.2 $\pm$ 15.6 $^{\Delta\Delta}$	40.9 $\pm$ 3.7 $^{\Delta\Delta}$	147.1 $\pm$ 20.3 $^{\Delta\Delta}$
本发明药物组合物	50	12.4 $\pm$ 3.2	19.0 $\pm$ 14.2	38.2 $\pm$ 3.8	127.6 $\pm$ 12.7*
	100	16.0 $\pm$ 9.9	25.4 $\pm$ 10.7	35.1 $\pm$ 4.0*	124.4 $\pm$ 13.5
	200	19.4 $\pm$ 7.2**	34.0 $\pm$ 11.4*	36.5 $\pm$ 4.3*	120.1 $\pm$ 8.2**
降糖灵	100	14.1 $\pm$ 4.2	31.5 $\pm$ 19.4	32.4 $\pm$ 3.7**	118.1 $\pm$ 10.1**

$^{\Delta\Delta}p<0.01$ , 与正常组比较; \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ , 与对照组比较。

试验例 7 本发明药物组合物对高脂血症大鼠血清甘油三酯、胆固醇含量的影响

雄性 SD 大鼠，体重 130-170g，正常组给予普通饲料，其它各组给予高脂饲料（1%胆固醇、10%猪油、0.3%胆酸、0.2%甲硫基咪唑和 88.5%普通饲料，自制成块状饲料）。连续 14 天，大鼠禁食 12 小时后，按试剂盒法测定大鼠血清甘油三酯及胆固醇含量，然后，按血

值进行随机分组。实验组口服给予本发明药物组合 50、100、200mg/kg，阳性对照组分别口服安妥明 100mg/kg，对照组给予蒸馏水，给药体积为 10ml/kg，连续 10 天，各组在给药前 5 天仍饲以高脂饲料，后 5 天饲以普通饲料，末次给药前禁食 11 小时，给药后 1 小时采血，测血清中甘油三酯及胆固醇含量。

结果，大鼠给予高脂饲料 10 天后，血清甘油三酯及胆固醇含量明显升高，本发明药物组合 50、100、200mg/kg 及安妥明 100mg/kg 均使高脂血症大鼠血清甘油三酯及胆固醇水平明显下降，本发明药物组合 200mg/kg 的降血脂作用与安妥明 100mg/kg 相近，见表 8。

表 8：本发明药物组合对高脂血症大鼠血脂含量的影响  
( $\bar{X} \pm SD$ ,  $n=9-10$ )

组 别	剂 量 mg/kg	甘油三酯 (mmol/L)		总胆固醇 (mmol/L)	
		给药前	给药后	给药前	给药后
正常组		1.02±0.22	1.04±0.15	2.43±0.41	1.99±0.47
对照组		2.64±0.82	3.04±0.93	4.10±0.51 <sup>△△</sup>	4.77±0.63 <sup>△△</sup>
本发明药物组合	50	2.72±0.61	2.41±0.44	4.29±0.60	3.92±0.58 <sup>**</sup>
	100	2.54±0.90	1.75±0.53 <sup>**</sup>	4.02±0.59	2.94±0.66 <sup>**</sup>
	200	2.72±0.76	1.37±0.40 <sup>**</sup>	4.18±0.61	2.31±0.74 <sup>**</sup>
安妥明	100	2.51±0.77	2.72±0.74	4.33±0.51	2.15±0.76 <sup>**</sup>

<sup>△△</sup>P<0.01，与正常组比较；<sup>\*\*</sup>P<0.01，与对照组比较

由此表明，本发明药物组合对正常小鼠血糖无明显影响，但抑制葡萄糖或蔗糖所致小鼠、大鼠血糖升高，在大鼠试验中，本发明药物组合 200mg/kg 的降糖作用与优降糖 100mg/kg 相近；本发明药物组合抑制四氧嘧啶糖尿病小鼠的血糖升高及饮水量增加，本发明药物组合 200mg/kg 的作用强度与降糖灵 100mg/kg 相当；此外，本发明药物组合尚抑制四氧嘧啶糖尿病大鼠的血糖、进食量及饮水量升高，并使大鼠降低的血清胰岛素含量明显回升，加快大鼠的体重增长，本发明药物组合 200mg/kg 作用强度稍弱于降糖灵 50mg/kg，表明本发明药物组合通过抑制肠道对葡萄糖的吸收及恢复损伤胰岛素的β细胞分泌胰岛素发挥降糖作用。

本发明药物组合降低高脂饲料致高脂血症大鼠血清甘油三酯及胆固醇含量，本发明药物组合 200mg/kg 的降脂作用与安妥明 100mg/kg 相当。

所以，本发明药物组合具有降糖、降脂等作用。